UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 5

# Contribution à l'Etude des Adénomes hypoglycémiants du Pancréas

## THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

*Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1964*

PAR

**Pierre PAGÈS**

| | | |
|---|---|---|
| MEMBRES DU JURY.. | MM. GRIMOUD | *Président* |
| | DARNAUD | |
| | GERAUD | *Assesseurs.* |
| | GAUBERT | |
| | DENARD | *Suppléant.* |

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve LION
16, RUE LAKANAL, 16
TOULOUSE

1964

**PAGES (Pierre)**

Contribution à l'étude des Adénomes hypoglycémiants du Pancréas.

Toulouse,, 1964, Imp. **Toulousaine,** in-8°, 64 pages.

**Thèse Médecine,** Toulouse, 1964, n° 5.

**PAGES (Pierre)**

Contribution à l'étude des Adénomes hypoglycémiants du Pancréas.

Toulouse,, 1964, Imp. Toulousaine, in-8°, 64 pages.

**Thèse Médecine,** Toulouse, 1964, n° 5.

**PAGES (Pierre)**

Contribution à l'étude des Adénomes hypoglycémiants du Pancréas.

Toulouse,, 1964, Imp. Toulousaine, in-8°, 64 pages.

**Thèse Médecine,** Toulouse, 1964, n° 5.

**PAGES (Pierre)**

Contribution à l'étude des Adénomes hypoglycémiants du Pancréas.

Toulouse,, 1964, Imp. Toulousaine, in-8°, 64 pages.

**Thèse Médecine,** Toulouse, 1964, n° 5.

# CONTRIBUTION A L'ETUDE

des

# ADENOMES HYPOGLYCEMIANTS DU PANCREAS

UNIVERSITE DE TOULOUSE

# FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

## TABLEAU DU PERSONNEL

| | | |
|---|---|---|
| DOYEN. . . . . | MM. | Lazorthes. |
| 1er ASSESSEUR . . . . . | | Blanc. |
| 2e ASSESSEUR . . . . . | | Sorel. |
| DOYENS HONORAIRES . . . . . | | Gorse, Calvet, Lefebvre, Brustier. |

### PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ribaut, Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bounhoure.

### *SECTION MEDECINE*

#### PROFESSEURS

| | | |
|---|---|---|
| Clinique médicale . . . . . | MM. | Mériel. |
| Clinique médicale . . . . . | | Gadrat. |
| Clinique chirurgicale et Gynécologie. . . . . | | Fabre (P.). |
| Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . | | Grimoud. |
| Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie . . . . . | | Virenque. |
| Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques . . . . . | | Bazex. |
| Clinique des Maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. . . . . | | Morel. |
| Clinique des Maladies des voies urinaires . . . . . | | Lhez. |
| Clinique médicale infantile et Puériculture. . . . . | | Sorel (R.). |
| Clinique médicale de la Première enfance . . . . . | | Bardier. |
| Clinique de Neurologie et Psychiatrie. . . . . | | Géraud. |
| Clinique obstétricale . . . . . | | Guilhem (P.). |
| Clinique odonto-stomatologique. . . . . | | Cadenat (H.). |
| Clinique ophtalmologique . . . . | | Calmettes. |
| Clinique O.R.L. et de Chirurgie maxillo-faciale . . . . . | | Calvet. |
| Rhumatologie. . . . . | | Ruffié (R.). |
| Clinique traumatologique des membres. . . . . | | Rieunau. |
| Accouchement et Obstétricie sociale . . . . . | | Pontonnier. |
| Anatomie. . . . . | | Lazorthes. |
| Anatomie appliquée . . . . . | | Poulhès. |
| Anatomie pathologique . . . . . | | Fabre (J.). |
| Bactériologie, Hygiène, Médecine sociale . . . . . | | Andrieu. |
| Chimie biologique . . . . . | | Valdiguié (P.). |
| Electro-Radiologie. . . . . | | Marquès. |
| Embryologie . . . . . | | Broussy. |
| Histologie. . . . . | | Bimes. |
| Hydrologie thérapeutique et Climatologie . . . . . | | Darnaud. |
| Médecine légale et du Travail | | Planques. |
| Médecine sociale . . . . . | | N... |
| Parasitologie . . . . . | | Bouisset. |
| Pathologie chirurgicale . . . . . | | Dambrin. |
| Pathologie générale et Médecine expérimentale . . . . . | | Sendrail. |
| Physico-Chimie . . . . . | | Auvergnat. |
| Physiologie . . . . . | | Laporte (Y.). |
| Physiologie appliquée et Pharmacologie. . . . . | | Baisset. |
| Physique biologique et médicale. . . . . | | Bugnard. |
| Propédeutique médicale . . . . . | | Laporte (J.). |
| Thérapeutique . . . . . | | Dardenne. |

#### PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

| | | |
|---|---|---|
| Anatomie gén. et comparée . . | MM. | Coulouma. |
| Bactériologie. . . . . | Mme | Enjalbert. |
| Biochimie médicale . . . . . | MM. | Douste-Blazy. |
| Médecine générale . . . . . | | Monnier. |
| Oto-Rhino-Laryngologie. . . . . | MM. | Claux. |
| Pathologie médicale . . . . . | | Boulard. |
| Pathologie chirurgicale . . . . . | | Lagrot. |

#### PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | | |
|---|---|---|
| Histologie et Embryologie . . . . | MM. | Planel. |
| Ophtalmologie. . . . . | | Déodati. |
| Parasitologie. . . . . | | Ruffié (J.). |
| Physiologie . . . . . | | Montastruc. |
| Physique médicale . . . . . | | Bru. |

#### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | | |
|---|---|---|
| Anatomie. . . . . | MM. | Bastide. |
| Anatomie pathologique . . . . . | | Bouissou. |
| Anesthésiologie . . . . . | | Lareng. |
| Carcinologie. . . . . | | Estrade. |
| Chirurgie générale . . . . . | | Gédéon. |
| Electro-Radiologie. . . . . | | Pons. |
| Hématologie. . . . . | | Ducos. |
| Histologie et Embryologie . . . . | | Guilhem (A.) |
| Patho ogie expérimenta.e . . . . | | Gleizes. |
| Physiologie. . . . . | | Bessou. |
| Physique médicale . . . . . | | Commanay. |
| Pneumophtisiologie . . . . . | | Miguères. |

#### AGREGES

| | | |
|---|---|---|
| Médecine générale . . . . . | MM. | Ribaut. |
| — . . . . . | | Calazel. |
| — . . . . . | | Rascol. |
| — . . . . . | | Le Tallec. |
| — . . . . . | | Ribet. |
| Chirurgie générale . . . . . | | Enjalbert. |
| — . . . . . | | Ficat. |
| — . . . . . | | Pasquié. |
| — . . . . . | | Souquet. |
| — . . . . . | | Sarrazin. |
| — . . . . . | | Gaubert. |
| Dermatologie - Syphiligraphie | | Dupré. |
| Hydrologie. . . . . | | Denard. |
| Médecine légale . . . . . | | Grèzes-Rueff. |
| Neurochirurgie. . . . . | | Espagno (J.) |
| Neurologie et Psychiatrie . . . . | | Gayral. |
| Obstétrique . . . . . | | Espagno (G |
| Ophtalmologie. . . . . | | Bec. |
| Pneumo-Phtisiologie. . . . . | | Delaude. |

#### AGREGES LIBRES

| | | |
|---|---|---|
| Anatomie. . . . . | MM. | Thomas. |
| Pathologie chirurgicale . . . . . | | D'eulafé. |

### *SECTION PHARMACIE*

#### PROFESSEURS

| | | |
|---|---|---|
| Botanique, Cryptogamie . . . . | Mme | Dulucq-Math |
| Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle. | MM. | Bourbon. |
| Chimie pharmaceutique . . . . . | | Blanc. |
| Matière médicale . . . . . | | Vincent. |
| Pharmacie chimique et Pharmacodynamie . . . . . | | Caujolle. |
| Pharmacie galénique . . . . . | | Stanislas. |
| Zoologie. . . . . | | Roux. |

#### PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

| | | |
|---|---|---|
| Botanique. . . . . | MM. | Roques. |
| Pharmacie. . . . . | | Couturier. |
| Sciences naturelles . . . . . | Mme | Caujolle. |

#### PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | | |
|---|---|---|
| Microbiologie. . . . . | MM. | Breuillaud. |
| Sciences physiques . . . . . | | Pitet. |

#### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | | |
|---|---|---|
| Toxicologie. . . . . | M. | Broussy G. |

### *PERSONNEL ADMINISTRATIF*

| | | |
|---|---|---|
| Secrétaire principal . . . . . | MM. | Roche. |
| Secrétaire. . . . . | | Berrut. |

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1964 N° 5

# Contribution à l'Etude des Adénomes hypoglycémiants du Pancréas

## THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

*Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1964*

PAR

**Pierre PAGÈS**

| | | |
|---|---|---|
| MEMBRES DU JURY.. | MM. GRIMOUD | *Président* |
| | DARNAUD | |
| | GERAUD | *Assesseurs.* |
| | GAUBERT | |
| | DENARD | *Suppléant.* |

IMPRIMERIE TOULOUSAINE Vve LION
16, RUE LAKANAL, 16
TOULOUSE

1963

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0074

À LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

A MA FEMME

A MON PÈRE, A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

*A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :*

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRIMOUD

*Professeur de Clinique chirurgicale et du Cancer*
*Chirurgien des Hôpitaux*

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a fait l'honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

*A NOTRE JURY DE THÈSE :*

Monsieur le Professeur DARNAUD

*Professeur d'Hydrologie et de Climatologie thérapeutique*
*Chevalier de la Légion d'honneur*

Monsieur le Professeur GÉRAUD

*Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique*
*Médecin des Hôpitaux*
*Membre titulaire de la Société française de Neurologie*
*Chevalier de la Légion d'honneur*

Monsieur le Professeur GAUBERT

*Professeur Agrégé de Chirurgie Générale*

En témoignage de notre bien vive reconnaissance, nous lui exprimons nos respectueux sentiments.

Monsieur le Professeur DENARD

*Professeur Agrégé d'Hydrologie*

Nous les remercions vivement d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse.

# INTRODUCTION

L'étude des tumeurs hypoglycémiantes du pancréas est d'acquisition récente. Si les connaissances intéressant l'anatomie, l'histologie et la physiologie du pancréas datent de la fin du siècle dernier, ce n'est qu'en 1927 que les rapports existant entre tumeur pancréatique et hypoglycémie furent soulignés par Wilder, Allan, Power et Robertson (57). Ils trouvèrent leur vérification quasi-expérimentale en 1929, lorsque la première adénomectomie entreprise par Graham (27) entraîna la guérison d'un syndrome hypoglycémique.

Les observations se sont multipliées et dépassent actuellement le nombre de 600 dans la littérature mondiale. En France, à ne faire état que des observations publiées, on ne retrouve qu'une vingtaine d'observations ayant comporté la découverte et l'ablation d'adénomes de structure langerhansienne.

La première observation revient à Hamant (publiée dans la thèse de Bergeron (5), ensuite on note celles de Fontaine, Weill et Mandel (25), de Metivet et Escalier (29), de Dechaume et Vachon en 1948 (22), de Boudin, Bertrand, Leger et Cas-

TAIGNE en 1950 (11), de BROCQ et LAYANI, de MALLET-GUY, de VERNAUD, de GILBERT-DREYFUS, LÉGER, ZARA, AZÉRARD et ALEXANDRE en 1952 (26), de PEYCELON, DUBOSC et DEUIL en 1958, de ROUX, ARSAC, CHABOT, ROUJEAU et VAYRE en 1959. On note enfin celles de DARNAUD, HEPP et MOZZICONACCI en 1960 (21), de BOUDIN, LÉGER, CANIVET, LAURAS et LABET (35), de PICARD et ses collaborateurs en 1960 (41) et celle de HENRY et SARLES en 1960 (30). Nous devons y ajouter les trois observations que nous présentons dans cette thèse.

Encore faut-il souligner que ces observations ne sont pas toujours comparables. Elles diffèrent souvent par les modalités cliniques, notamment sur les modes de début, qui peuvent faire errer le diagnostic plus ou moins longtemps, avant que ne soit découverte l'hypoglycémie causale. Elles diffèrent encore par les constatations anatomiques et opératoires (siège, nombre, volume des adénomes).

Si l'on tient compte du nombre relativement restreint des observations étudiées et publiées, on conçoit que le cadre des adénomes langerhansiens ne soit qu'imparfaitement défini, et que ces tumeurs insulaires posent de difficiles problèmes tant dans leur diagnostic que dans le choix de la décision thérapeutique.

Pour ces diverses raisons, nous avons pensé qu'il était de quelque intérêt de juxtaposer trois observations complètes et typiques qui nous ont été confiées par M. le Professeur GRIMOUD, et de les verser au dossier des adénomes insulinogènes du pancréas. Il est sous-entendu que n'entrent pas dans cette étude les tumeurs malignes du pancréas et les adénomes non fonctionnels étudiés dans le cadre du syndrome ZOLLINGER-ELLISON.

Tel est le but de ce travail qui comportera successivement :

1° la description analytique de nos trois observations;

2° les commentaires relatifs aux problèmes de diagnostic;

3° les considérations anatomo-pathologiques;

4° la discussion des problèmes thérapeutiques.

# DESCRIPTION ANALYTIQUE DE NOS TROIS OBSERVATIONS

Les trois cas d'anénomes langerhansiens adressés à M. le Professeur Grimoud par MM. les Professeurs Géraud et Darnaud sont intéressants de par leurs particularités cliniques et histologiques qui suscitent quelques réflexions sur l'attitude thérapeutique à adopter.

### 1re OBSERVATION
(Pr GRIMOUD — Pr GERAUD)

Mme P... présente à l'âge de 24 ans une crise nerveuse avec perte de connaissance, qui fut suivie de crises analogues à peu près tous les quinze jours.

Un électroencéphalogramme mit en évidence ds anomalies localisées à la région temporale droite, ce qui fit porter le diagnostic de comitialité corticale. Un traitement par Ortenal ayant entraîné une nette amélioration, on crut le diagnostic confirmé.

Pendant un an (durée du traitement) on ne note pas d'accidents nerveux, si ce n'est une série de brèves absences. Puis apparurent des phénomènes d'obnubilation, des crises paroxystiques matinales accompagnées de sudation très importante, ce qui justifia une recherche de glycémie dont le taux se révéla très bas : 0,32 g ‰.

La malade présentait un aspect pléthorique avec érythrose

du visage, adiposité androïde et hirsutisme. Son poids atteignait déjà 84 kgs.

Elle fut hospitalisée à la clinique neurologique du Professeur Riser. Dès son entrée, on assista à une crise convulsive tonico-clonique, avec stertor profond. L'injection intraveineuse de 30 ml de sérum glucosé hypertonique entraîna la régression rapide de ces signes.

**Résultats de divers examens :**

1) **Glycémie :** évoluant aux environs de 0,40 g ‰ avec parfois même des chiffres très bas : 0,30 g ‰.

2) **Phosphore minéral sérique :** 25 mg par litre.

3) **Test de Thorn :** avant ACTH 496 éosinophiles/mm3; 4 heures après, chute à 134/mm3.

4) **Epreuve d'hypoglycémie provoquée :** Elle entraîna 30 minutes après injection d'insuline une chute de la glycémie au-dessous de 0,30, la remontée au chiffre initial de 0,40 ne s'amorçant que 2 h. 30 après.

5) **Dosage de F. S. H. :** normal.

6) **Métabolisme Basal :** normal.

7) **Dosage des 17 cétostéroïdes :** légèrement augmenté : 13 mg par jour.

8) **Dosage des 17 hydroxystéroïdes** 5,9 mg par jour.

9) **Epreuve à la sécrétine :** réponse normale.

10) **Cadre duodenal :** radiographie normale.

11) L'EEG donne toujours des signes de comitialité corticale.

**On entreprit alors un traitement hormonal :**

La Cortisone (50 mg par jour) entraîna une amélioration très nette des signes cliniques et biologiques : la glycémie remonte à 0,75 - 0,80. Cependant ces résultats furent obtenus au prix d'une élévation de la tension artérielle.

L'hormone somatotrope (2 unités par jour) obtint également un effet important sur la glycémie, mais n'empêcha pas la réapparition des accidents nerveux le matin à jeun.

Un nouveau traitement cortisonique dut être interrompu en raison d'une ascension de la tension artérielle à 18-10.

L'échec du traitement hormonal fit envisager l'exploration chirurgicale du pancréas. La malade ayant refusé, les crises se répétèrent et devinrent de plus en plus sévères, imposant une grande consommation de sucre. L'obésité s'accrut de façon

considérable : le poids de cette personne atteint 110 kg pour une taille de 1,61 m.

Enfin, elle accepte l'intervention, pratiquée en septembre 1956.

**Protocole opératoire :**

Incision type Rio Branco gauche.

On perçoit à la palpation à travers les parois gastriques un petit nodule.

Par ouverture de l'arrière-cavité des épiploons, apparaît une petite tumeur rose foncé, ayant le volume d'une cerise, insérée sur le bord supérieur du pancréas, au contact des vaisseaux coronaires stomachiques. En raison de cette situation on pense à la possibilité d'un ganglion lymphatique.

On n'aperçoit pas d'autres lésions du pancréas.

L'examen histologique extemporané de la tumeur confirme la structure glandulaire bénigne.

**Suites opératoires :**

Suites opératoires simples.

**Glycémie postopératoire :**

Le lendemain de l'intervention, hyperglycémie à 3,07 g ‰ (après perfusion de 2 litres de sérum glucosé).

Le troisième jour 2,42, le quatrième jour 1,75. On note la présence de sucre et d'acétone dans les urines.

On administre alors 5 unités d'insuline par jour pendant 3 jours, ce qui ramène la glycémie à un taux normal de 1,06. Elle demeure stationnaire malgré une légère poussée à 1,20 (à l'occasion d'un accès fébrile dû à une suppuration pariétale).

Les troubles neurologiques et psychiques se normalisent rapidement. Huit mois après l'exérèse de l'adénome, l'état clinique et biologique est très satisfaisant.

La glycémie se maintient entre 0,90 et 1 g ‰.

La chute pondérale a été rapide.

**Examen histologique de la tumeur :**

La coloration de Heidenhain-Azan à l'azocarmin et au bleu d'aniline montre une tumeur bien encapsulée et constituée uniquement de cellules $\beta$.

## 2me OBSERVATION
(Pr GRIMOUD — Pr GERAUD)

M. C..., âgé de 46 ans, est hospitalisé en 1961 à la clinique neurologique du Professeur Géraud pour comitialité et suspicion de tumeur temporale.

L'histoire de la maladie débute en mars 1959, par deux absences de type temporal, qui étaient en fait des épisodes de confusion mentale. Six mois après, et en mars 1960, les mêmes troubles se renouvellent.

L'électroencéphalogramme montre alors des anomalies temporales gauches et renforce la présomption d'une néoformation à l'origine de cette comitialité tardive.

En juillet 1960, à Bordeaux, on pratique un bilan. Les examens habituels et l'artériographie carotidienne ne permettent pas de porter le diagnostic de tumeur.

Par la suite les accès confusionnels se développent à intervalles variables, malgré le traitement anticomitial.

En décembre 1960, les troubles évoluent en un véritable état de mal comitial qui justifie l'hospitalisation dans le service de neurochirurgie.

Alors apparaissent deux troubles neurologiques en foyer :

— une hémiplégie droite, qui régresse;

— des secousses Bravais-Jacksoniennes de l'hémicorps gauche.

Après de nouvelles crises confusionnelles, le malade est hospitalisé en octobre 1960 dans le service de clinique neurologique où l'on observe l'apparition de sueurs avant les absences qui durent plusieurs dizaines de minutes.

On pratique alors une glycémie dont le taux atteint à peine 0,50 g ‰.

— **L'hyperglycémie provoquée** montre un aplatissement important de l'onde d'hyperglycémie qui ne dépasse pas 0,90, suivie d'une chute à 0,50 et 0,40.

— **L'hypoglycémie provoquée** montre une chute modérée d'allure peu évocatrice.

— Les **glycémies à jeun** varient entre 0,40 et 0,60 g ‰.

— **Fonction corticosurrénale :** bilan normal.

**Un traitement médical** d'épreuve est prescrit à base de corticoïdes (20 mg/jour et d'hormone somatotrope.

Les crises diminuent de fréquence et sont moins sévères. Puis les crises comitiales se font plus nombreuses de même que les accès confusionnels.

Devant ces accidents neurologiques associés à une hypoglycémie, la nécessité d'une exploration chirurgicale du pancréas s'impose.

L'intervention est pratiquée le 30 mars 1962.

**Protocole opératoire**

Grande incision arciforme d'un rebord costal à l'autre.

Après décollement colo-épiploïque et abaissement de l'angle colique gauche, on découvre une petite tumeur de la dimension d'une olive, enchassée dans le tissu pancréatique, près de son bord supérieur, à gauche de l'aplomb des vaisseaux coronaires stomachiques. Cette tumeur violacée est peu visible mais facilement palpable.

Une pancréatectomie gauche est pratiquée avec splénectomie.

**Suites opératoires**

La disparition des troubles neurologiques est rapide.

Par contre, la glycémie est longue à s'équilibrer : flèche d'hyperglycémie à 4,50 g le soir de l'intervention, puis chute à 2 g le lendemain par restriction des glucides.

Par la suite une nouvelle **hyperglycémie provoquée** donne des résultats normaux : départ à 1,15 g ‰; flèche d'hyperglycémie à 1,95; baisse à 1,15.

**Protocole anatomopathologique :**

Des prélèvements furent effectués au niveau de la tumeur et tout au long du segment pancréatique excisé. Une série de coupes a permis de découvrir à quelques centimètres de la tumeur principale, une autre formation adénomateuse de 0,5 cm de diamètre.

**Tumeur principale**

Les colorations par les techniques de Gomori et Heidenhain-Azan n'ont pas permis de mettre en évidence les granulations spécifiques de l'une ou l'autre variété cellulaire langerhansienne. On note des plages de cellules endocriniennes et d'abondants capillaires. Les plages sont disposées en « rosettes ». Les cellules sont très allongées, pauvres en cytoplasme, le noyau est gros et irrégulier.

La tumeur est bien limitée par une capsule fibreuse; cette capsule par endroits est faite de strates multiples entre lesquelles on note de nombreuses cellules β qui constituent en quelque sort une couronne péritumorale.

**2me tumeur**

Elle présente les mêmes caractères que la tumeur principale. On n'a pu mettre en évidence la présence de granulations. Les cellules β apparaissent à la périphérie de l'adénome.

**Tissu péritumoral**

Le tissu péritumoral présente d'importants remaniements : apparition de néoformations canalaires et néogénèse tissulaire avec constitution de volumineux îlots, souvent très riches en cellules β.

Il s'agit donc d'une nésidioblastose diffuse très riche en cellules β au voisinage des adénomes qui ne sont pas insulino-sécrétants.

---

## 3me OBSERVATION
(Pr GRIMOUD — Pr DARNAUD)

Mme S..., âgée de 58 ans, sans antécédents pathologiques, présente en août 1961, après un jeûne de 18 heures, un épisode syncopal qui cède à l'administration d'eau sucrée.

La glycémie est à 0,50 g ‰.

Les mois suivants on ne note pas d'autres accidents, la malade s'alimentant au moindre malaise. Toutefois devant la persistance de céphalées et en raison de taux de glycémie toujours bas, la malade est hospitalisée dans le service du Professeur Darnaud.

**L'électroencéphalogramme,** malgré l'absence de troubles comitiaux, révèle quelques anomalies.

**Les glycémies** varient entre 0,30 et 0,70 g ‰.

**L'hyperglycémie provoquée** donne les chiffres suivants : 0,75; 1,30; 1,40; 1,55; 1,50; 1,25; 1,15; 0,50.

L'épreuve diététique de Conn et Seltzer provoque deux crises hypoglycémiques avec des glycémies à 0,55 et 0,65 ‰.

L'exploration des autres systèmes endocriniens est normale.

On décide alors un **traitement médical d'épreuve** à base de cortancyl (15 mg/jour) et de Belladénal.

Ce traitement entraîne une amélioration pendant quelques jours, puis on retrouve des glycémies dont les taux descendent à 0,40 g ‰ et même 0,30 g ‰.

Les hypoglycémies survenant le matin, on fait absorber à la malade une petite collation sucrée à minuit. Mais on ne note pas d'amélioration, les glycémies restant basses.

On pose le diagnostic d'adénome langerhansien probable. La malade est transférée dans le service du Professeur Grimoud et opérée le 5 mai 1962.

**Protocole opératoire**

Incision médiane sus-ombilicale.

A l'exploration du pancréas, on ne décèle pas d'anomalie de la tête, mais après ouverture de l'arrière cavité des épiploons, on palpe une petite tumeur dure, bien limitée, au niveau du bord inférieur, à l'union du corps et de la queue. Le tissu pancréatique voisin semble normal.

Après mobilisation de la rate et de la queue du pancréas, on pratique une spléno-pancréatectomie gauche.

La tumeur jaunâtre est bien visible sur la coupe du segment excisé.

**Suites opératoires**

Suites chirurgicales simples.

Les glycémies de contrôle effectuées toutes les trois heures, les cinq premiers jours, puis deux fois par jour, montrent une ascension immédiate à 3,50 g ‰ le soir de l'intervention, à 3,2 g et 2,5 g (avec 125 g de glucides et 30 unités d'insuline) le lendemain. L'hyperglycémie se maintient. Puis à partir du sixième jour, la glycémie tend à baisser malgré l'augmentation des apports glucidiques et la diminution des doses d'insuline.

Un mois après l'intervention, la glycémie évolue entre 1 g et 2 g sans insuline.

**Examen histologique**

L'adénome proprement dit est constitué de cellules $\beta$.

Sur l'ensemble du pancréas, les îlots de Langerhans sont plus nombreux, plus volumineux : on est en présence d'un certain degré d'adénomatose diffuse autour de l'adénome. Les îlots colorés par l'azocarmin sont très riches en cellules $\beta$ hyperplasiées. On note peu de cellules $\alpha$.

Dans ce cas, on est en droit de penser que l'effet hypoglycémiant doit être imputé non seulement à l'adénome mais également à l'ensemble du tissu insulaire hyperplasié.

C'est là un cas d'adénome insulaire associé à une hyperplasie diffuse des îlots Langerhansiens.

## COMMENTAIRES RELATIFS AUX PROBLEMES DE DIAGNOSTIC

Les trois observations (tout particulièrement les deux premières) présentent un caractère commun : l'importance des troubles neurologiques, qui à eux seuls constituent l'essentiel de la clinique et expliquent l'orientation du diagnostic vers celui des crises comitiales, de tumeur cérébrale.

Ces troubles sont décrits classiquement dans de nombreuses observations. Parfois ils revêtent le caractère d'une véritable encéphalopathie, ou même d'une psychose.

### ACCIDENTS NEUROLOGIQUES

Ces troubles présentent deux caractères dominants :

— Polymorphisme,
— Réversibilité.

Dans les trois observations, nous notons les différents degrés que présentent ces accidents :

Ils vont du simple état syncopal (3e observation) au coma hypoglycémique; pour BREIDAHL (14) le coma serait observé dans un tiers des cas (avec présence d'un signe de Babinski bilatéral).

*Les convulsions* sont fréquentes. Pour notre part, nous les avons observées dans les deux premières observations. Ces convulsions peuvent même évoluer en un véritbale état de mal épileptique (2e observation). Parfois on note des Crises Bravais-Jacksoniennes.

*Les Syndromes moteurs* présenteront divers stades d'évolution : ce peut être une hémiplégie réversible (nous l'avons noté dans la 2e observation) ou bien même une hémiplégie amyotrophique, comme l'a observé Mulder (38) ; il faut préciser toutefois que cette amyotrophie s'est stabilisée après exérèse de l'adénome.

*Les troubles psychiques sont classiques :* accidents dépressifs, état d'excitation, états démentiels et pseudo-démentiels.

Les accidents présentent des caractères importants :

— ils apparaissent à jeun,

— cèdent à l'administration de glucose,

— sont réversibles, du moins pendant une période de la maladie; ils évoluent ensuite vers l'aggravation (nous l'avons noté dans les trois observations).

En règle générale, l'Electroencéphalogramme, même à l'occasion de simples crises, montre des signes de souffrance diffuse; le plus souvent on note une activité lente (rythme téta et delta). En général on enregistre des anomalies en foyer, temporales ou temporopariétales. L'électroencéphalogramme va donc contribuer à faire errer le diagnostic. Notons cependant l'effet de l'hyperpnée sur le tracet électroencéphalographique : Alajouanine et ses collaborateurs (2) ont montré que l'hyperpnée exagérait les anomalies enregistrées, mais que l'injection de

glucose les faisait disparaître. Cette épreuve est également citée par MM. Darnaud, Hepp et Mozziconacci (21).

Chez l'enfant la symptomatologie nerveuse revêt une intensité particulière. Nous avons relevé quelques exemples réalisant de véritables encéphalopathies irréversibles :

Engelhardt et Kooreman (23) rapportent l'observation d'un nourrisson de 10 mois qui, dès l'âge de 3 mois, présentait des crises hypoglycémiques. On notait déjà un retard psychomoteur assez sensible.

En raison d'un taux de glycémie très bas, le diagnostic d'adénome insulaire probable est retenu. L'intervention chirurgicale améliore l'état de l'enfant mais deux ans plus tard, on constate la persistance du retard psychomoteur.

Nous citerons également un cas d'adénome langerhansien chez un nourrisson de 6 mois opéré 4 mois après les premières convulsions. On note une amélioration mais il persiste des sequelles psychomotrices (l'électroencéphalogramme a mis en évidence une atrophie corticale frontopariétale gauche).

Ces 2 exemples plaident en faveur d'une exploration chirurgicale précoce.

### Autres signes cliniques

Parmi les autres signes cliniques on peut retenir :

— *une Asthénie,* d'intensité variable.

— *l'Obésité,* due à l'absorption des quantités de sucre de plus en plus grandes. Elle peut devenir parfois très importante, comme nous l'avons observé dans la première observation.

*Les Troubles vasomoteurs :*

Tout particulièrement nous insisterons sur un caractère assez fidèle, constant : la *sudation* abondante au cours des crises; sa constatation doit faire orienter les recherches vers un dosage de la glycémie dont le taux très bas posera le diagnostic d'Hypoglycémie.

En face de ces accidents neurologiques apparaissant à jeûn (caractère que nous retrouvons dans les trois observations), accompagnés de sueurs profuses, et cédant à l'administration de glucose, le réflexe est en effet de pratiquer un dosage de glycémie. Ainsi met-on en évidence la Triade de Whipple (56) :

— crises nerveuses apparaissant à jeûn,

— crises cédant à l'administration de glucose,

— glycémie inférieure à 0,50 g ‰.

Une fois réunis les divers éléments de la triade de Whipple, se trouve posé le problème du diagnostic des Hypoglycémies. La possibilité d'un adénome langerhansien ne peut être retenue qu'une fois éliminées les diverses étiologies du syndrome hypoglycémique.

## PROBLEMES DE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Nous allons reprendre rapidement la classification des Hypoglycémies proposées par Conn et Seltzer (19) :

1) *Hypoglycémies organiques.*

— Hyperinsulinisme (adénome, tumeur maligne, hyperplasie).

— Atteinte hypophysaire : adénome chromophobe, syndrome de Simmonds, syndrome de Sheehan.

— Hypocorticisme surrénalien.

— Atteinte hépatique grave.

— Gros fibromes et sarcomes musculaires (rares).

2) *Hypoglycémies fonctionnelles.*

— Hypoglycémies alimentaires;
des gastrectomisés,
des stéatorrhées.

— Hypoglycémies spontanées de type Mac Quarrie.

— Diabète rénal grave.

— Travail musculaire intense.

### Diagnostic des Hypoglycémies organiques

Revoir les diverses étiologies consiste à explorer les systèmes intéressant la glycorégulation.

1) *Atteinte Hypophysaire.*

On a cité des hypoglycémies par :

— adénome chromophobe,

— craniopharyngiome,

d'où l'intérêt de pratiquer une radiographie de la selle turcique.

Le panpituitarisme s'accompagne également d'hypoglycémie.

L'exploration hypophysaire portera sur :

— le secteur somatotrophique (dosage de la phosphorémie),

— le secteur corticotrophique (épreuve à l'adrénaline).

La glycémie est moins abaissée que dans le cas d'adénome.

Enfin on note une sensibilité extrême à l'insuline.

2) *Hypoglycémie surrénalienne.*

— L'asthénie est très marquée.

— L'hypoglycémie est modérée.

— L'hyperglycémie provoquée montre une flèche de faible amplitude suivie d'un crochet hypoglycémique tardif et marqué.

La sensibilité à l'insuline est normale.

Les différents tests d'exploration de la glande surrénale (test de Thorn, dosage des 17 cétostéroïdes, dosage des électrolytes ) permettent assez facilement d'écarter cette étiologie.

Sendrail (44) préconise « l'épreuve triple de Sendrail et Blum » qui permet après injection intramusculaire d'insuline, l'exploration simultanée et rapide du pancréas, de la surrénale et de l'hypophyse par :

— étude de l'hypoglycémie provoquée,

— évaluation de l'éosinopénie,

— dosage de l'excrétion des 17 Hydroxy et des 17 cétostéroïdes.

3) *Hypoglycémie secondaire à une atteinte hépatique grave.*

La clinique permettra d'établir le diagnostic. Certes, Thompson et Hilfaty ont observé la triade de Whipple dans un cas de tumeur maligne primitive du foie, mais c'est là une exception (49).

La glycémie n'est pas aussi abaissée.

Lors des malaises, l'injection de glucose n'entraîne aucune amélioration.

L'injection d'adrénaline ne provoque pas d'hyperglycémie, le foie ne disposant plus de réserves glycogéniques suffisantes.

4) A cette classification, nous ajouterons les cas de *Pancréatites chroniques hypoglycémiantes* dont une série de 13 observations a été groupée par Mallet-Guy. La clinique et l'exploration fonctionnelle feront le diagnostic.

### Diagnostic des Hypoglycémies fonctionnelles

S'il est assez facile d'éliminer les étiologies organiques, il n'en est pas de même des hypoglycémies fonctionnelles.

Certes la symptomatologie est moins brutale, bien que les lipothymies soient assez fréquentes.

Tout cet ensemble évolue sur un fond de dystonie neurovégétative.

Le taux de glycémie est classiquement moins bas.

Les crises sont post-prandiales : c'est là un caractère différentiel important.

Le test de sensibilité à l'insuline met en évidence une hypersensibilité, élément important de diagnostic différentiel pour Bickel (9). Cependant, on a relevé des exemples d'adénome langerhansien présentant la même sensibilité à l'insuline.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée donne également des résultats inconstants.

L'épreuve du jeûne entraîne une hypoglycémie moins marquée que dans le cas d'adénome langerhansien.

Mais c'est surtout le test thérapeutique par Acth, Cortisone, qui permettra de différencier l'hypoglycémie fonctionnelle : il en assurera la guérison. Cependant l'épreuve thérapeutique a entraîné dans le cas d'adénome insulaire quelques améliorations provisoires assez durables.

En conclusion, le diagnostic différentiel est des

plus délicats, le seul test valable étant l'épreuve thérapeutique (cortisone). Si ce test n'est pas probant, il faut recourir à l'exploration chirurgicale, mais c'est là un problème difficile car, malgré l'exemple de 8 cas d'hypoglycémie fonctionnelle réunis par Brocq et Verne (17), qui furent traités avec succès par pancréatectomie de réduction, il est admis actuellement que le traitement chirurgical des hypoglycémies fonctionnelles est inconstant dans ses résultats.

## DIAGNOSTIC D'ADENOME LANGERHANSIEN

La Triade de Whipple, nous l'avons vu, est l'élément le plus valable en faveur de l'organicité de l'hyperinsulinisme.

*Que faut-il attendre des tests biologiques ?*

*Glycémie :*

Dans le cas d'adénome insulaire, le taux de glycémie est très abaissé. Dans les observations 1 et 2, il varie entre 0,30 et 0,40 g ‰. Dans la 3e. les variations sont plus importantes, allant de 0,30 à 0,70 g ‰. Cependant dans cette observation, il est intéressant de noter l'apparition de deux crises hypoglycémiques, avec des glycémies à 0,55 et 0,65 g ‰. Ce résultat apporte la preuve de l'absence de parallélisme qui peut exister parfois entre taux de glycémie et intensité des malaises, et sur laquelle Boudin, Castaigne et Sabouraud avaient déjà attiré l'attention (12). L'hypoglycémie, il faut donc l'admettre, n'est pas le seul facteur responsable des manifestations cliniques. Bernard et ses collaborateurs retiennent dans le déterminisme des malaises hypoglycémiques l'hypoglycémie comme facteur

initial et la fuite de potassium entraînant « la rupture du rapport K/Na générateur de souffrance cellulaire » (7). Pour LAFFON, d'ailleurs, un apport hydrique et potassique éviterait le coma.

BERNARD a observé un coma alors que le taux de glycémie était de 1,18 g ‰. SIGWALD a même cité des glycémies à 2,20 g et 2,9 g ‰ à l'occasion de malaises hypoglycémiques (47). BERNARD explique ces réactions surprenantes par le fait que l'action hyperglycémiante des facteurs présents dans le sang, a suivi de très près l'hypoglycémie initiale : le dosage de glycémie a pu être effectué au moment de la phase réactionnelle hyperglycémiante, « le coma persistant alors pour des causes uniquement ioniques » (6).

Mis à part ces exemples exceptionnels, la glycémie à jeun est le plus souvent inférieure à 0,50 g ‰.

*Epreuve d'Hyperglycémie provoquée :*

Classiquement la courbe d'hyperglycémie est « applatie ». La réponse est faible : nous l'avons observée dans les observations 2 et 3.

La courbe d'hypoglycémie seconde serait accentuée et tardive dans l'adénome pour CONN (18) ; pour BICKEL par contre ce crochet hypoglycémique n'existerait pas. Mais ce type de courbe n'est pas toujours observé. Parfois on enregistre même une courbe paradiabétique : dans ce cas le malade se comportant comme un sujet soumis au jeûne, la réaction à l'ingestion de sucre se traduit par une flèche d'hyperglycémie.

BOUDIN et CASTAIGNE (12) insistent sur la nécessité du dosage des glycémies artérielle et veineuse dans la phase hypoglycémique : une différence im-

portante entre les taux artériel et veineux serait en faveur de l'hypoglycémie pancréatique.

*Epreuve de sensibilité à l'insuline :*

Pour Sendrail (44) on doit enregistrer une hypersensibilité. Nous l'avons vérifié dans la 1re observation. Henry et Sarles ont enregistré une réaction identique (30). Cependant pour la plupart des auteurs on devrait noter au contraire une insensibilité. Cette hypothèse est logique : en regard de l'inondation permanente d'insuline, l'apport d'insuline à l'occasion du test est trop minime pour entraîner une baisse sensible de la glycémie. Mais Sendrail estime que cette absence de sensibilité traduirait plutôt un défaut de précision dans la mesure des taux très bas de glycémie.

Les épreuves d'hyperglycémie provoquée et de sensibilité à l'insuline ne présentent donc qu'une valeur relative sur le plan du diagnostic. Conn d'ailleurs n'accorde aucun intérêt à ces tests car, dit-il, les courbes peuvent être modifiées à volonté par la composition en protéines du régime des jours précédant l'épreuve (18).

*Epreuve à la Tolbutamide (Dolipol) :*

Pour Conn (18) ce test est d'une grande valeur. On noterait dans le cas d'adénome une flèche d'hypoglycémie très marquée. Cette épreuve cependant, pratiquée dans une des observations publiées, n'a pas été démonstrative.

*Epreuve de la L. Leucine :*

Elle n'est pratiquement d'aucun secours.

*Epreuve du jeûne prolongé :*

L'épreuve du jeûne prolongé revêt un intérêt particulier pour Wilder (57). Dans le cas d'adénome pancréatique, ce test entraîne une chute de la glycémie au-dessous de 0,30 g ‰ et provoque une crise. Ce serait là un élément de diagnostic différentiel d'avec les Hypoglycémies fonctionnelles. Cependant cette épreuve, signalée dans la 3e observation, a provoqué à deux reprises une crise hypoglycémique dont l'intensité ne correspondait pas à un abaissement sensible de la glycémie, les taux étaient respectivement de 0,55 et 0,65 g ‰ (nous avons déjà signalé cette discordance). Cette épreuve est certainement un test valable, mais l'absence de réponse ne permet donc pas d'écarter le diagnostic d'adénome.

*L'épreuve diététique* de Conn est un test intéressant pour Henry et Sarles (30). Pour ces auteurs, il permet de différencier adénome insulaire et hypoglycémie fonctionnelle suivant que la glycémie présente un taux inférieur ou supérieur à 0,30 g ‰.

*Le dosage de l'Insulinémie* serait le seul test pouvant faire la preuve de l'organicité des hypoglycémies pancréatiques.

Certaines tentatives ont été effectuées avec des résultats plus ou moins satisfaisants :

Mark et Klein (37) chez une fillette de 11 ans qui présentait un adénome langerhansien, trouvèrent avant l'intervention un taux élevé de l'insulinémie (100 milliunités/ml) ; après l'épreuve à la L. Leucine, le taux était monté à 265. Après l'intervention l'insulinémie était abaissée. L'exploration chirurgicale avait confirmé les résultats du test.

Engelhardt et Kooreman (23) observèrent une

insulinémie élevée chez un nourrisson qui présentait des adénomes insulaires multiples.

Nous retiendrons également les 4 observations de Willebrands (58) : dans les 4 cas les insulinémies élevées confirmèrent le diagnostic d'hyperinsulinisme.

Par contre, Van Buchem et Eerland (52) trouvèrent des taux d'insulinémie normaux ou très peu élevés dans 4 cas d'adénomes langerhansiens.

Il est actuellement impossible d'effectuer de façon courante un tel dosage, en dehors des quelques exemples précédents dont l'intérêt est purement expérimental.

Enfin, *l'épreuve thérapeutique par* Acht et *Cortisone* doit permettre de différencier hypoglycémie fonctionnelle et hypoglycémie par adénome. Cette épreuve constitue le traitement de l'hypoglycémie fonctionnelle. Cependant il faut reconnaître qu'elle avait entraîné dans la 1re observation une nette amélioration clinique et biologique. Alajouanine rapporte une observation d'adénome langerhansien très nettement amélioré par la Corticothérapie (2) ; il n'eut pas recours à l'exploration chirurgicale. Nous citerons également une observation de Sigwald, Bouttier et Weiss qui obtinrent de bons résultats par la thérapeutique médicale (48). Ce sont là des exceptions. En règle générale, le test thérapeutique par cortisone entraîne une amélioration transitoire, mais l'évolution se fait toujours vers l'aggravation, ce que nous vérifions dans les 3 observations.

### Diagnostic des formes cliniques

Nous venons de réunir les éléments assez imprécis de diagnostic d'adénome langerhansien dans sa forme grave.

— Les formes légères, dont les signes cliniques sont plus discrets (asthénie, troubles digestifs à type de crampe, faim, goût exagéré pour le sucre, troubles nerveux mineurs) sont moins évocatrices.

— Chez le nourrisson et l'enfant, l'adénome insulaire est rare. Royer insiste sur les risques redoutables que font courir à l'enfant les accidents hypoglycémiques. On note des séquelles motrices, aphasiques, des retards psychiques et mentaux (43).

— Il faut citer l'association possible d'un adénome et d'une pancréatite chronique.

— Le problème devient encore plus complexe lorsque les adénomes langerhansiens s'inscrivent dans le cadre de polyadénomatoses glandulaires. La littérature est riche de 28 observations : sur ce nombre, Underdahl et ses collaborateurs rapportent 22 cas de tumeurs de l'hypophyse, du pancréas et des parathyroïdes, ces tumeurs étant associées deux par deux, et dans une dizaine de ces observations on constate la présence simultanée de tumeurs des trois glandes (51).

— Nous n'étudierons pas le syndrome de Zollinger-Ellison car il n'entre pas dans le cadre de cette étude. Toutefois nous noterons deux observations où au syndrome de Zollinger-Ellison était associés une hypoglycémie due à une tumeur insulaire fonctionnelle (59).

— Enfin, l'association Adénome insulaire - Diabète pose un difficile problème de diagnostic. Bielchowski (10) en 1932 avait publié le premier adénome insulaire fonctionnel trouvé à l'autopsie d'un diabétique dont l'état s'était spontanément amélioré. Depuis il a été publié une dizaine d'observations; en particulier Crain et Thorn en relèvent 3 cas (20),

Howard rapporte 4 observations (31). Le diagnostic, des plus délicats, se basera sur la très grande instabilité de la glycémie; la courbe d'hyperglycémie provoquée est de type diabétique, sous dénivelée.

*Conclusion.*

Le diagnostic d'adénome insulaire ne peut être porté sur les simples données cliniques, il sera même en quelque sorte masqué plus ou moins longtemps par une symptomatologie nerveuse trompeuse. Quant aux tests biologiques, ils sont assez souvent d'interprétation variable : seules les épreuves de jeûne, de diététique de Conn, entraînant une baisse sensible de la glycémie mettront en évidence la triade de Whipple qui a le mérite de justifier l'exploration chirurgicale du pancréas.

# CONSIDERATIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Les 3 observations que nous rapportons présentent un réel intérêt de par leurs caractères anatomopathologiques. En effet, dans cette série se trouvent en quelque sorte résumées les diverses formes histologiques d'adénome :

— adénome typique, isolé.
— adénomes multiples.
— association adénome-hyperplasie.

## 1. Etude macroscopique de l'Adénome insulaire

L'adénome se présente comme une petite tumeur bien limitée, arrondie ou ovoïde, de dimensions réduites en général. Une tumeur de 3 cm de diamètre est déjà une formation importante. Brocq et ses collaborateurs ont même isolé un adénome ovoïde d'une dizaine de centimètres de long, d'un poids de 175 grammes (16). Par contre, il est assez fréquent de ne découvrir un adénome qu'à l'examen microscopique de la pièce opératoire.

Lorsqu'elle est superficielle, la tumeur est rose, rougeâtre ou brune. Parfois elle est difficile à différencier d'un ganglion lymphatique en raison de ses

caractères morphologiques et de sa localisation : la première observation en offre un exemple et met ainsi en valeur l'importance de l'examen extemporané de la pièce opératoire.

Dans les autres cas, la tumeur étant enchassée au sein du parenchyme pancréatique, la palpation mettra en évidence une petite masse dure.

Dans les deux tiers des cas, l'adénome siège au niveau des portions caudale et corporéale de la glande. La portion céphalique est la localisation la moins fréquente fort heureusement car elle est d'accès plus difficile.

Enfin la tumeur peut être isolée, mais les adénomes multiples ne sont pas rares : Howard, Moss et Rhoads en relèvent 12,6 % (31).

### 2. Etude microscopique de l'Adénome

Quand peut-on parler d'adénome insulaire ? Pour cela Warren a établi des critères (54) :

— la tumeur doit avoir au moins 1 mm de diamètre,

— les cellules doivent ressembler à celles des îlots de Langerhans,

— la tureur doit être encapsulée,

— le tissu acineux voisin doit être comprimé.

Les cellules tumorales sont cuboïdes, pyramidales ou prismatiques. Elles sont disposées en « rosettes », plus souvent en cordons tortueux au contact desquels se développent de nombreux lacs sanguins. Souvent on note la présence de cellules géantes.

Avant l'utilisation des méthodes de coloration récentes, seuls étaient étudiés les phénomènes de

polynésie et de macronésie des îlots, ainsi que l'activité mitotique des cellules.

L'introduction des techniques de coloration de Heidenhain-Azan à l'azocarmin et bleu d'aniline, de Gomori, et la technique à l'argent de Gros-Schultze ont permis l'étude des cellules de l'îlot langerhansien.

Dans les îlots normaux, les différents types de cellules se répartissent en :

— 20 % de cellules α hyperglycémiantes,
— 60 % de cellules β insulinogènes,
— 20 % de cellules indifférenciées .

Classiquement l'adénome est constitué essentiellement de cellules β : c'est le type même de l'adénome fonctionnel (1re observation).

Par l'azocarmin les cellules β tumorales prennent la teinte gris ardoisé, les cellules β du tissu normal elles se colorent en gris jaune, caractère observé dans une observation de Boudin, Léger, Castaigne et Sabouraud (11). Ceci incite à penser que la cellule β tumorale, même si sa morphologie paraît normale, présente des caractères cytochimiques différents de ceux de la cellule normale. Pour Bensley, elle présente des altérations entraînant une sécrétion abondante d'insuline viciée (4).

De son côté Conn, utilisant l'alloxane dans un cas d'adénome, avait constaté la destruction de 64 % des cellules β des îlots normaux et des lésions dégénératives de 90 % des cellules restantes, par contre les cellules β du nésidioblastome n'avaient pas été touchées (18). Cet ensemble de faits semble bien en faveur de modifications des caractères de la cellule β.

Il a été observé également des adénomes dont les

cellules ne peuvent être différenciées. C'est le cas de la deuxième observation. Par contre, les cellules β se multiplient à la périphérie de la tumeur, envahissant même la capsule. Cette forme tout à fait atypique est intéressante par les incidences thérapeutiques qu'elle présente.

Sendrail, Géraud, Bazex et Gleizes, de 1942 à 1949, ont étudié ces cellules s'efforçant d'établir des critères d'hyperactivité (45). En particulier, l'existence de noyaux géants au sein de la cellule β confère à celle-ci un caractère hypersécrétant, de même la disparition de granulations β peut être considérée comme signe de sécrétion. Mais ces critères sont encore mal définis.

Autre caractère de la tumeur adénomateuse, la capsule constitue en quelque sorte un plan d'énucléation. Cette capsule peut d'ailleurs être plus ou moins complète.

### Examen histologique du Tissu péritumoral

Hultquist, au cours de travaux sur l'étude du tissu péritumoral, avait mis en évidence par la méthode de Gros-Schultze à l'argent, la multiplication de cellules argentaffines dans les îlots de Langerhans (32). Ferner les a identifiées à des cellules α (24) : il avait noté dans une série de six observations d'adénomes, une augmentation du nombre des cellules α autour de la tumeur.

Ceci amène à l'étude du rapport $\frac{\text{cellules } \alpha}{\text{cellules } \beta}$.

Dans le tissu péritumoral, le nombre de cellules α atteint au moins 50 % (au lieu de 20 %), ces cellules étant colorées en rouge par le Gomori.

Cette prolifération de cellules hyperglycémiantes est considérée comme une réaction à l'hyperinsulinisme. Ferner en avait fait la preuve expérimentale : l'injection de petites doses répétées d'insuline à un animal pendant plusieurs semaines avait entraîné une augmentation caractéristique du nombre des cellules α dans le pancréas de l'animal (24).

Il y a donc inter-réaction glucagon-insuline se traduisant par une variation du rapport :

$$\frac{\text{nombre de cellules } \alpha}{\text{nombre de cellules } \beta}.$$

Mais dans les observations 2 et 3, nous ne retrouvons pas ce schéma. Au contraire, on note une multiplication des cellules β péritumorales, le tissu pancréatique étant très pauvre en cellules α. Ce sont deux cas d'adénomes associés à une hyperplasie diffuse, les deux processus étant responsables de l'hypoglycémie. Lévi (35) rapporte dans sa thèse une observation où Léger avait constaté les mêmes phénomènes. Ces exemples posent le problème de la filiation de l'adénome et de l'hyperplasie. L'adénome est-il l'aboutissement de l'hyperplasie ? Se développe-t-il au niveau d'un îlot hyperplasié ? On serait tenté de le croire, cependant la présence de formes intermédiaires entre îlots hyperplasiés et adénomes n'a pu être mise en évidence.

### Critères de Malignité

L'histologie permet-elle une classification nette entre adénome et tumeur maligne ?

Le polymorphisme cellulaire, les monstruosités cellulaires, l'envahissement de la capsule sont des éléments qui peuvent paraître suspects. En réalité,

ils ont été observés aussi bien dans le cas d'adénome que dans celui de tumeur maligne. D'autre part, Brocq et ses collaborateurs rapportent un cas d'adénome bien encapsulé qui présentait tous les caractères de bénignité, cependant lors d'une intervention pour récidive, la présence de métastases hépatiques avait fait la preuve de la malignité (16).

En fait, le seul critère de malignité est la présence de métastases.

En conclusion, l'étude histologique des pièces opératoires joue un rôle important dans l'élaboration d'une conduite thérapeutique. Cependant l'imprécision reste entière quant à la possibilité d'établir de façon certaine les critères de malignité. Elle justifie donc le maintien de la classe des adénomes dits « suspects » et la prudence lors de l'exérèse.

## DISCUSSION
## DES PROBLEMES THERAPEUTIQUES

Les observations rapportées font la preuve de l'évolution pratiquement constante vers l'aggravation des signes cliniques et biologiques et de l'inefficacité du traitement hormonal.

Le traitement par cortisone (50 mg/jour) et par somatotrophine ne peut être envisagé que comme traitement d'épreuve, malgré quelques rares exempls d'améliorations d'encéphalopathies : ce fut le cas d'un adénome insulaire qu'ALAJOUANINE traita avec succès par corticothérapie (2) ; SIGWALD, BOUTTIER et WEISS ont publié un autre cas heureux (48). Quant au traitement alloxanique, il est voué à l'échec.

Le traitement chirurgical est donc le seul traitement efficace; encore ne doit-il pas être tardif en raison du risque de séquelles (psychiques, mentales, motrices). HENRY et SARLES rapportent un cas d'adénome, publié par RUDLER, qui avait entraîné des lésions encéphaliques irréversibles (30) ; nous rappellerons également des séquelles psychomotrices observées chez des nourrissons (23).

« Tout état hypoglycémique habituel, respon-

sable d'accidents cliniques graves et qui ne cèdent pas à la cure médicale, impose l'acte opératoire » [Peyster et Gilchrist (40)].

### Exploration chirurgicale

Les soins pré-opératoires constituent un temps important.

Le malade doit être mis à un régime riche en protides, et sous perfusion glucosée. Cette perfusion sera poursuivie en cours d'intervention.

*Voie d'abord :*

Le chirurgien a le choix entre :

— Incision transversale sus-ombilicale d'un rebord costal à l'autre,

— Incision type Rio Branco.

*Exploration :*

Par ouverture de l'arrière cavité des épiploons, on découvre la face antérieure de la glande. La mobilisation de la portion caudale et du corps avec la rate et les vaisseaux spléniques, puis celle du bloc duodénopancréatique, permettent l'exploration de la face postérieure.

Aird insiste sur une exploration très minutieuse de la totalité de la glande (1).

A l'examen, deux possibilités se présentent au chirurgien :

#### 1° *L'adénome est découvert*

Deux techniques se discutent : l'adénomectomie et la pancréatectomie de réduction.

L'adénomectomie, exérèse locale du nésidioblastome avec sa capsule a la faveur de nombreux auteurs, cette énucléation étant pratiquée évidem-

ment lorsque la tumeur semble bien limitée. Le nombre de ces interventions est bien supérieur à celui des résections larges. Sur une série de 201 tumeurs rapportées par HOWARD (31) il fut pratiqué 133 énucléations et seulement 48 pancréatectomies partielles. HOWARD lui-même, malgré une mortalité plus faible enregistrée au cours de résections partielles (la mortalité est de 8,3 % contre 9,5 % dans le cas d'énucléation) reste partisan de l'adénomectomie.

La première observation que nous avons rapportée est un exemple heureux d'exérèse locale.

Par contre, la deuxième observation fait la preuve du danger d'une telle technique, d'une part en raison de l'existence possible à côté de l'adénome découvert, de microadénomes échappant à l'examen macroscopique, d'autre part en raison de la structure atypique du nésidioblastome.

La troisième observation, exemple d'association d'un adénome et d'une hyperplasie diffuse, est également en faveur de la pancréatectomie de réduction.

L'ensemble de ces faits donne à penser « que l'exérèse a peut-être à gagner à être plus généreuse, puisqu'aussi bien l'adénome rencontré n'est pas obligatoirement le seul support histophysiologique de l'insulinogénèse » (M. GRIMOUD) (29).

Sont donc en faveur de la pancréatectomie de réduction avec ou non splénectomie :

— la relative fréquence des adénomes multiples, puisque HOWARD en a relevé 12,6 %. THOMERET (50) propose, afin d'éviter la pancréatectomie, de faire un dosage de glycémie peropératoire après adénomectomie, l'hyperglycémie étant en faveur de l'adénome solitaire. Mais les perfusions glucosées pré et peropé-

ratoires fausseraient les résultats. Cette technique ne peut donc être retenue.

— la possibilité de formes atypiques : à la deuxième observation, on peut également ajouter un cas d'adénome (publié par PICARD et ses collaborateurs) présentant une couronne de cellules β fonctionnelles péritumorales (41).

— l'association possible d'adénome et hyperplasie diffuse. LÉGER en a constaté un cas sur 6 observations (34).

— la localisation fréquente de l'adénome dans la portion corporéocaudale : sur 253 adénomes, HOWARD en relève 171 au niveau de la queue et du corps (31). BERGERON note 73 % d'adénomes dans cette portion de la glande (5). M. GRIMOUD insiste sur l'accessibilité de cette région; pour lui « la facilité technique de la pancréatectomie caudale est une raison de plus de choisir cette intervention plutôt que l'énucléation simple » (29). Il y aurait même intérêt à pratiquer une exérèse corporéocaudale la plus large possible.

— la proportion assez importante des adénomes « suspects » et des formations malignes, plaide en faveur de l'exérèse large. En effet, bien que les pourcentages ne concordent pas toujours, ces tumeurs suspectes sont assez nombreuses : HOWARD en relève 12 %, BREIDAHL par contre 30,25 %. Quant aux tumeurs malignes on les cite dans 9 ou 10 % des cas. La pancréatectomie de réduction serait donc un geste de prudence, et permettrait d'éviter des surprises fâcheuses au cours de réinterventions : BROCQ et ses collaborateurs ont publié un cas d'adénome récidivant; à la réintervention, des métastases hépatiques ont fait la preuve de la malignité de la tumeur (16). Nous citerons un autre exemple de

récidive d'adénome, rapporté par METIVET et ESCALIER (29) ; la troisième réintervention mit en évidence un nésidioblastome malin. La résection corporéocaudale aurait évité le risque d'une évolution maligne.

— les fistulisations post-opératoires seraient évitées dans le cas de résection partielle.

Enfin la mortalité est plus faible dans le cas de pancréatectomie. Nous avons déjà donné les statistiques de HOWARD; celles de BREIDAHL sont encore plus en faveur de la résection large : en effet, la mortalité serait à peine de 3,8 % pour la pancréatectomie contre 8,3 % dans le cas d'exérèse locale (14).

Lorsque l'adénome se développe au niveau de la tête du pancréas, il est de règle de procéder à une énucléation; la résection céphalique, intervention plus complexe, sera réservée aux cas suspects de malignité ou présentant des difficultés techniques. L'observation de MM. DARNAUD, HEPP et MOZZICONACCI mérite d'être citée, concernant un adénome du processus unciforme traité par résection céphalique d'emblée en raison de difficultés techniques. Ce fut d'ailleurs une initiative heureuse, l'examen anatomopathologique ayant mis en évidence des caractères de malignité. C'est là un rare exemple de résection céphalique pratiquée d'emblée (21).

Au cours de l'intervention, le chirurgien utilisera tous les moyens d'investigation dont il dispose :

— *l'examen extemporané* de la tumeur peut être d'un grand secours (la première observation en est un exemple) permettant de différencier un adénome d'un ganglion lymphatique.

— *la pancréatographie* a permis à LÉGER de localiser et d'enlever un adénome (26), mais il faut reconnaître que c'est un exemple exceptionnel.

2° *L'adénome n'a pu être découvert :*

Les auteurs sont à peu près unanimes à reconnaître la nécessité d'une exérèse aux deux tiers en raison de la fréquente localisation de la tumeur au niveau de la région corporéo-caudaule.

Vorschulte (53) critique cette technique : sur une série de 25 cas où l'adénome n'avait pas été trouvé, il rapporte 17 décès, les 8 malades qui avaient subi une résection large étant décédés dans les suites immédiates. De même Becker et Nusselt (3) considèrent la pancréatectomie large comme très dangereuse.

Elle a tout de même le mérite de présenter de nombreux exemples de guérison :

Breidhal, Priestely et Rynearson sur 91 cas ont pratiqué 26 pancréatectomies partielles à l'aveugle, permettant 7 fois la découverte d'une tumeur langerhansienne (14).

Howard, sur 77 pancréatectomies gauches systématiques a relevé 12 cas d'adénomes (31).

Bernhardt préconise la biopsie et l'étude sur ce fragment de tissu du rapport $\frac{\text{nombre cellules } \alpha}{\text{nombre cellules } \beta}$ (8).

Léger et Pillot, reprenant cette idée, attachent une grande importance à l'examen extemporané rendu possible par la technique de Gros-Schultze de mise en évidence des cellules argentaffines (cellules α). Ici l'examen histologique revêt une grande importance sur le plan diagnostic (34) :

— Un rapport $\frac{\text{cellules } \alpha}{\text{cellules } \beta}$ normal permet d'éliminer

l'adénome. Une récidive serait justiciable d'une nouvelle résection.

— Si le rapport $\frac{\text{cellules } \alpha}{\text{cellules } \beta}$ est abaissé, nous sommes en présence d'une hyperplasie des cellules β. La résection pratiquée peut être considérée comme suffisante. Mais nous l'avons vu, il existe des exceptions à la théorie d'Hultquist (observations 2 et 3). Un adénome peut être dans le tissu restant, il pourra nécessiter une nouvelle résection.

— Si le rapport $\frac{\text{cellules } \alpha}{\text{cellules } \beta}$ est augmenté, selon la théorie d'Hultquist, la suspicion d'un adénome restant, posera l'indication de la pancréatectomie totale dans un deuxième temps.

Le problème de la pancréatectomie totale est particulièrement délicat et ne peut être envisagé à la légère. Priestley n'a pas hésité à la préconiser (42). Waugh et ses collaborateurs (55) rapportent le cas d'un malade revu en bonne santé 7 ans après l'exérèse de la totalité du pancréas (le malade est sous traitement d'insuline).

Breidahl, Priestley et Rynearson observent 2 survies de 10 et 12 ans sur 3 cas traités par pancréatectomie totale (14).

Par contre, Becker et Nusselt notent une récidive d'accidents hypoglycémiques après pancréatectomie totale (il faut alors envisager la possibilité d'un adénome aberrant ou d'une hypoglycémie d'une autre origine) (3).

En conclusion, si de nombreux auteurs sont toujours favorables à l'adénomectomie, les observations

publiées nous amènent à préférer la pancréatectomie large dans le cas de nésidioblastome de la région corporéocaudale. Lorsque l'adénome n'a pu être découvert, la pancréatectomie partielle gauche s'impose ; le chirurgien devra dans un deuxième temps faire appel à l'anatomopathologie qui le guidera quant à l'attitude thérapeutique à adopter ultérieurement.

# SUITES OPERATOIRES

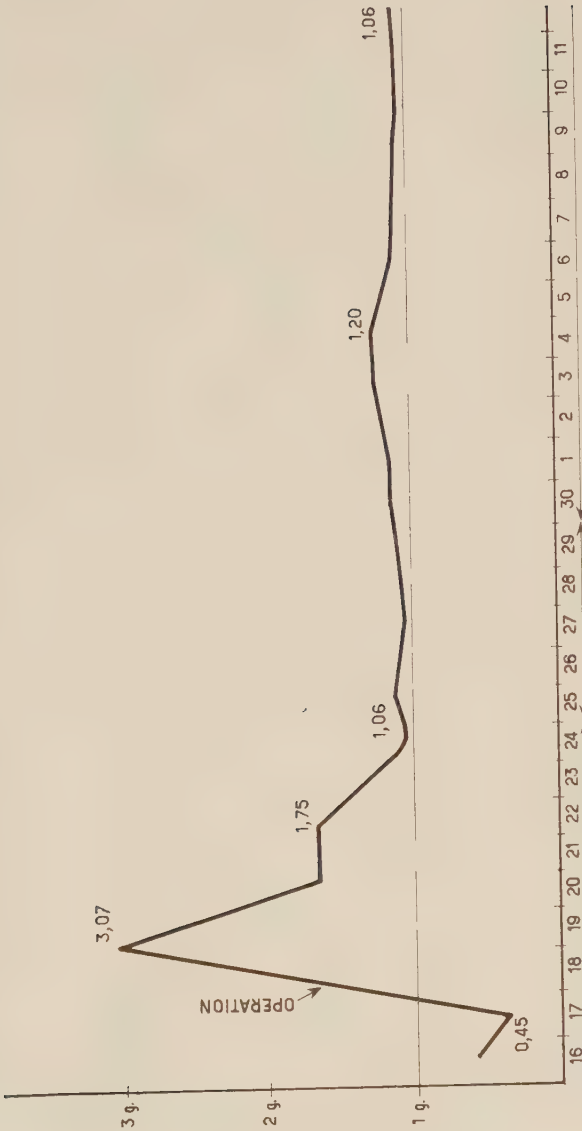
## 1. Hyperglycémie post-opératoire :

La première réaction enregistrée après l'intervention est une flèche d'hyperglycémie. Dans les trois observations publiées, elle s'élève respectivement à 3,07 g ‰, 4,5 g ‰, 3,5 g ‰.

Léger et Pillot rapportent même une hyperglycémie à 7,95 g ‰ observée par Ockin (34).

L'administration de glucose en perfusion avant et en cours d'intervention ne permet pas à elle seule d'expliquer cette réaction.

Cette flèche d'hyperglycémie traduit un phénomène réactionnel des systèmes compensateurs hyperglycémiants. Ceux-ci, durant la maladie, sont stimulés en permanence par l'hypoglycémie, mais sans succès, l'insuline étant sécrétée en trop grande abondance. Après l'intervention, la chute brutale du taux d'insuline entraîne rapidement un déséquilibre entre complexe hyper-glycémiant (hypophyse-surrénale-cellules α des îlots langerhansiens) et complexe hypoglycémiant; ce déséquilibre se traduit par une hyperglycémie qui, dans les cas les plus fréquents, demande une quinzaine de jours pour se régulariser (c'est le cas des observations présentées).

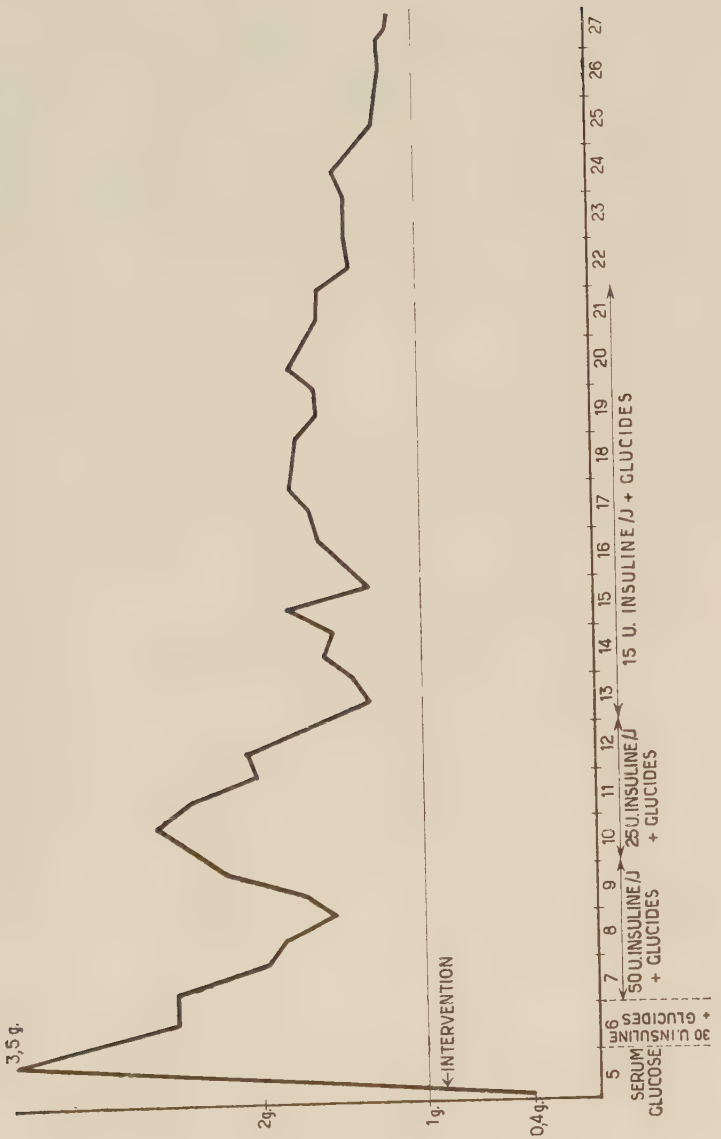



**Hyperglycémie post-opératoire**

Première observation

**Hyperglycémie post-opératoire**

Deuxième observation




**Hyperglycémie post-opératoire**

Troisième observation

Verne explique cette hyperglycémie par la prolifération des cellules α péritumorales. Plusieurs observations permettraient de penser que l'hyperglycémie post-opératoire serait d'autant plus faible que la résection serait plus large, entraînant ainsi une diminution plus importante du nombre de cellules hyperglycémiantes. Ce serait accorder à ces cellules un rôle primordial au sein du système compensateur hyperglycémiant.

Les statistiques établies par Breidahl (14) ne sont guère en faveur de cette hypothèse : l'hyperglycémie post-opératoire n'aurait été observée que dans 36 % des adénomectomies seulement, contre 58 % dans les pancréatectomies partielles (qui cependant entraînent l'exérèse d'un plus grand nombre de cellules α). De même, les observations rapportées ne permettent pas de vérifier ce rôle des cellules α. Les pancréatectomies partielles des deuxième et troisième observations ont entraîné des hyperglycémies supérieures à celle enregistrée dans la première observation, l'histologie dans ces deux cas ayant cependant fait la preuve de la grande pauvreté du tissu pancréatique en cellules α. Celles-ci ne peuvent donc être considérées comme responsables de l'hyperglycémie. Elles ne jouent qu'un rôle secondaire au sein du complexe hypophysosurrénalien dont le dysfonctionnement plus ou moins marqué explique les variations de glycémie dans les jours qui suivent l'intervention.

Parfois l'équilibre entre complexes hyperglycémiant et hypoglycémiant est difficile à s'établir. Une véritable dysrégularisation s'installe durant l'évolution de la maladie provoquant ainsi l'apparition d'un diabète définitif post-opératoire justiciable de l'insulinothérapie.

### 2. Suites opératoires

Dans la majeure partie des cas, les suites opératoires sont simples, adénomectomie et résection partielle caudale étant bien supportées. Si l'on note quelques séquelles, et parfois l'installation d'un diabète, les survies sont nombreuess, la mortalité ne dépassant pas 9 à 10 % des cas.

# CONCLUSION

Malgré le nombre croissant d'adénomes publiés, ces tumeurs langerhansiennes posent toujours de difficiles problèmes de diagnostic. Parmi les données cliniques et biologiques, la triade de WHIPPLE est le seul élément de suspicion ; elle a le mérite de justifier l'exploration chirurgicale. Celle-ci, malgré l'aide précieuse de l'anatomopathologie, ne fait cependant pas toujours la preuve du diagnostic : AIRD estime à 25 ou 35 % le nombre d'adénomes que l'on ne peut mettre en évidence (1) ; HOWARD pour sa part, sur 319 cas traités, relève 81 explorations restées négatives (31). Seule, la pratique courante du dosage d'insulinémie permettrait de faire la preuve de l'origine pancréatique de l'hypoglycémie, mais le problème resterait toujours entier quant à la localisation de la tumeur.

L'intérêt des trois observations rapportées réside dans l'histologie des pièces opératoires et dans le problème thérapeutique qu'elle soulève. En effet, la structure atypique de la tumeur, la présence d'adénomes multiples, l'association d'un nésilioblastome et d'une hyperplasie diffuse, sont autant de raisons de préférer la résection partielle de la glande, à la simple adénomectomie. La recherche infructueuse

d'un adénome impose le même geste thérapeutique; l'échec de cette résection rendra indispensable dans un deuxième temps la pancréatectomie totale; celle-ci pour être effectuée d'emblée nécessiterait un diagnostic de certitude.

Les suites opératoires sont satisfaisantes dans l'ensemble, la guérison étant obtenue dans 80 % des cas. Quant au taux de mortalité estimé à 9 ou 10 % actuellement, l'amélioration des techniques chirurgicales permettra certainement de le réduire de façon sensible.

Vu :
*Le Président de la thèse,*
GRIMOUD.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 19 décembre 1963.
*Le Recteur,*
*Président du Conseil de l'Université,*
LOYEN.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Aird. — Island tumors of pancreas. — *XIII*[e] *Congrès de la Soc. Civ. Chirurgie New Orléans,* oct. 1949, p. 401.
2. Alajouanine T., Nehlil J., Contamin F., Cathala H.P., Cloarec H. — Encéphalopathie hypoglycémique par adénome langerhansien probable. Disparition des troubles sous l'effet de la corticothérapie. — *Rev. Neurol.,* 1959, 100, 3.
3. Becker, Nusselt. — Uber einigebemerkensverte Besbachtungen beim Hyperinsulinismus. — *Deustch Med. Woch.,* déc. 1951, 76, 1613.
4. Bensley R.R. — Studies on the pancreas of guinea pig. — *Amer. Journ. Anat.,* 1911-12, 12, 297.
5. Bergeron. — Hyperinsulisme et adénome pancréatique. — Thèse Nancy, 1943.
6. Bernard J.G., Moras P., Menin Y., Jouany J.M. — Essai de dosage des corps hypo- et hyperglycémiants dans le sang d'un sujet atteint d'insuline malin. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1956, 31, 1083.
7. Bernard J.G., Bertein J., Dion R., Delplanque J. — Un cas d'insulome malin. Etude des facteurs déterminants des comas. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1956, 31, 1077.
8. Bernhardt. — Tumeurs des ilots de Langerhans avec hyperinsulinisme. — *Deust. Med. Wosch.,* 1949, 74, 1042.

9. Bickel G., Mozer J.J., Junet R. — Diabète avec dénutrition grave : disparition de la glycosurie et atténuation de l'hypoglycémie à la suite du développement d'un carcinome insulaire du pancréas. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1935, 51, 12-25.

10. Bielschowsky F. — Zur Klinik and Pathologie der sponta-hypoglykämie. — *Klin. Wosch.,* 1932, 11, 1492-1494.

11. Boudin G., Bertrand I., Léger L., Castaigne P., Sabouraud O. — Hyperinsulinisme par adénome des ilots de Langerhans. — *Presse Méd.,* juin 1950, 38, 694-96.

12. Boudin G., Castaigne P., Sabouraud O. — Hyperinsulinie par adénome langerhansien. Considération sur le mécanisme physiopathologique de l'hypoglycémie. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* mai 1950, 66, n° 17-18, 827-837-847.

13. Boudin G., Lauras A., Labet R. — Les encéphalopathies des Hypoglycémies spontanées. — *Presse Méd.,* 1960, 68, 270 et 321.

14. Breidahl H.D., Priestley J.T., Rynearson E.H. — Hyperinsulinism Surgical aspect and result. — *Ann. Surgery,* 1955, 142, n° 4, 698-708; Clinical aspects of hyperinsulinism. — *Journ. Amer. Med. Assoc.,* 1956, 198, 204.

15. Brocq, Poilleux. — Deux hypoglycémies fonctionnelles. — *Mém. Acad. Chir.,* novembre 1948, 74, n° 30, 697-702.

16. Brocq, Garcin R., Gueulette, Feyel P., Golewski S. — Hypoglycémie par adénome langerhansien. — *Mém. Acad. Chir.,* 1958, 74, n° 30, 948.

17. Brocq P., Verne J. — Essai de classification des hypoglycémies d'origine pancréatique. — *Presse Méd.,* déc. 1954, 52, n° 86, 1770.

18. Conn J.W. — Diagnostic de l'hypoglycémie spontanée. — *Journ. Amer. Med. Assoc.,* 1947, 134, 2, 130.

19. Conn J.W., Seltzer H.S. — Spontaneous hypoglycemia. — *Amer. Journ. Med.,* sept. 1935, n° 19, 460-78.

20. Crain E.L., Thorn G.W. — Functionning pancreatic islet all. adenomas; a review of litterature and presentation of tow new differential tests. — *Med.*, 1949, n° 28, 427.

21. Darnaud C., Hepp J., Mozziconacci P., Pernod R., Denard Y., Voisin R., Pham-Huu-Trung, Attal C, Josso F. — Hypoglycémie par adénome langerhansien. — *Sem. Hôp.*, juin-juillet 1962, n° 31-32.

22. Dechaume D., Vachon A., Blondet P., Schott B., Buffard P. — Grande Hypoglycémie par adénome pancréatique. — *Lyon-Chir.*, 1948, II, 20.

23. Engelhardt J., Kooreman P.J. — Pancreatogenic hypoglycemia. — *Arch. Chir. Neerl.*, 1957, 9, n° 1, 89-95.

24. Ferner H. — Zur cytologic und inkretorischer Funktion der Inseladenome. — *Arch. Path. Anat.*, 1951, 320, 277.

25. Fontaine R., Weill J., Mandel P. — Contribution à la chirurgie du pancréas endocrine; à propos de deux cas d'hyperinsulinie traités l'un par pancréatectomie subtotale, l'autre par l'ablation de trois tumeurs langerhansiennes. — *Bull. Méd.*, nov. 1950, n° 1, 1-6.

26. Gilbert-Dreyfus, Léger L., Zara, Azerard, Alexandre. — A propos d'un cas d'adénome langerhansien non fonctionnel. Aspect de la pancréatographie. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, n° 30-31, 1143-44.

27. Graham E.A., Hartman A.F. — Subtotal resection of the pancreas for hypoglycemia. — *Surg. Gyn. Obst.*, 1934, 59, 474.

28. Grimoud M. — Hypoglycémie grave par adénome langerhansien. — *Mém. Acad. Chir.*, juin 1957, 83, n° 17-18, 549-553.

29. Grimoud M., Géraud J., Darnaud Ch. — Hypoglycémie spontanée et adénomes langerhansiens; à propos de deux observations récentes. — *Mém. Acad. Chir.*, 1962, 88, n° 30-31.

30. Henry, Sarles. — Un cas d'hypoglycémie chirurgicale par adénome langerhansien. — *Mém. Acad. Chir.*, 1960, 86, n° 21-23.

31. Howard J.M., Moss N.H., Rhoads J.E. — Collective reviw : hyperinsulinism and islet tumors of the pancreas. — *Int. Abst. Surg.*, 1950, 90, 417.

32. Hultquist G.T. — On the occurence of silver cells in islet tumors and in the pancreas in cases os islet tumors. — *Gastroenterology*, 1946, 71, 193.

33. Léger, Lévi. — Adénomes langerhansiens et accidents hypoglycémiques (à propos de sept cas). *Journ. Chir.*, 1961, 82, 401.

34. Léger, Pillot. — Etude de la formule cellulaire des ilots de Langerhans dans la chirurgie des états hypoglycémiques; à propos de deux cas personnels. — *Presse Méd.*, 1955, 63, n° 66, 1353-55.

35. Lévi J.P. — Les adénomes langerhansiens; à propos de six observations. — Thèse Paris, 1960.

36. Mallet-Guy, Maillet P. — Hypoglycémies spontanées. Le traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme. — *Méd. et Chir.*, Masson, édit., Paris, 1944.

37. Mark J.F., Klein R. — Effect of leucine on plasma insuline concentration in a girl with a pancreatic adenoma. — *Journ. Clin. Endocr.*, 1961, 21, 1498.

38. Mulder Q.W., Bastron J.A., Lambert E.H. — Hyperinsulinic neuropathy. — *Neurology*, 1956, 6, 627-35.

39. Peycelon, Bernay, Replumaz, Larbre. — Hyperinsulinisme par adénome langerhansien. Adénotectomie. Guérison. — *Arch. Mal. App. dig.*, 1955, 44, 1292.

40. Peyster F.A. (de), Gilchrist R.K. — Surgical aspects of spontaneous hypoglycemia due to occult insulinoma. — *Arch. Surg. U.S.A.*, 1953, 67, p. 330.

41. Picard R., Gentin F., Kerneis J.P., Guenel J., M^me^ Gordoeff A. — Crise d'hypoglycémie par adénome langerhansien. Pancréatectomie gauche. — *Mém. Acad. Chir.*, 1960, 86, n° 10-11, 329.

42. Priestley J.T., Comfort N.W., Sprague R.G. — Total pancreatectomy for hyperinsulinism in islet cell. tumors. — *Ann. Surg. U.S.A.*, 1949, 130, n° 2, 211.

43. Royer P. — Les hypoglycémies spontanées de l'enfant. — *Rev. Prat.*, 1957, VII, II, n° 2, 2875.

44. Sendrail M. — L'hyperinsulinie. Diagnostic des hypoglycémies chroniques et indications thérapeutiques. — *Rev. Prat.*, 1957, VII, II, n° 26, 2845.

45. Sendrail M., Géraud J., Bazex A., Gleizes L. — Sur l'étude cytologique du pancréas endocrine dans l'hyperinsulinie tumorale et dans l'hyperinsulinie fonctionnelle. — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1957, 141, n° 11-12, 244.

46. Sendrail M., Gleizes L., Blum C. — L'action de l'insuline sur l'eosinophilie et sur l'excrétion androgénique, et l'intérêt de son étude comme épreuve d'exploration endocrinienne. — *Ann. Endocrinol. Fr.*, 1953, 14, 6, 1012.

47. Sigwald J. — Les hypoglycémies. — Thèse Paris, 1932.

48. Sigwald J., Bouttier, Weiss. — Hypoglycémie spontanée très grave avec manifestations convulsives et coma récidivant presque quotidiennement. Action de la cortisone à petites doses. — *Rev. Neurol.*, 1954, n° 3, 218.

49. Thompson, Hilfaty. — Hypoglycémie dans les tumeurs malignes du foie. — *Gastroenterology*, 1952, t. 20, 158.

50. Thomeret G., Dubosc C., Devil R. — Guérison d'une hypoglycémie grave avec ablation d'un adénome pancréatique des ilots de Langerhans. — *Mém. Acad. Chir.*, 1958, 84, n° 1-2-3, 61-67.

51. Underdahl L.O., Woolner L.B., Blck B.M. — Multiple endocrine adenomas; report of 8 cases in which the parathyroids pituitary and pancreatic islets were involved. — *Journ. Chir. Endocrinol.*, 1953, 13, 20.

52. Van Buchem F.S., Eerland C.D. — Diagnosis and treatment of hyperinsulinism due to adenomata to islet of Langerhans. — *Arch. Clin. Neerl.*, 1957, 9, n° 4, 391.

53. Vorschulte, Becker. — Problèmes chirurgicaux de l'hypoglycémie tumorale. — *Deutsch. Med. Wosch.*, 1953, 78, n° 6, 185-190.

54. Warren S. — Adenoma of islands of Langerhans. — *Amer. Journ. Path.*, 1926, 2, 335.

55. Waugh, Dixon, Clagett, Bollman, Sprague. — *Proceed Staff Meet of the Mayo Clinic*, 1946, 21-25.

56. Whipple A. O. — Hyperinsulinism in relation to pancreatic tumors. — *Surgery*, 1944, 16, 289.

57. Wilder R.M., Allan F.N., Power M.H., Robertson H.E. — Carcinoma of the islands of the pancreas hyperinsulinism and hypoglycemia. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1927, 89, 748.

58. Willebrands A.F., Broen J. — The determination of insulin in blood. — *Journ. Amer. Advanc. intern. Med.*, 1954, 6, 331.

59. Zollinger R.A., Ellison E.H. — Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with alpha-cell tumors of the pancreas. — *Ann. Surg.*, 1955, 142, 709.

Imprimerie Toulousaine
Vve Lion
16, rue Lakanal - Toulouse

Dépôt légal 4e trim. 63, Aa 419